

In drei Schritten zum DNEL – Davor ist bereits mittendrin!

**Wiebke Prutner,
Christine Guhe**

Inhalt

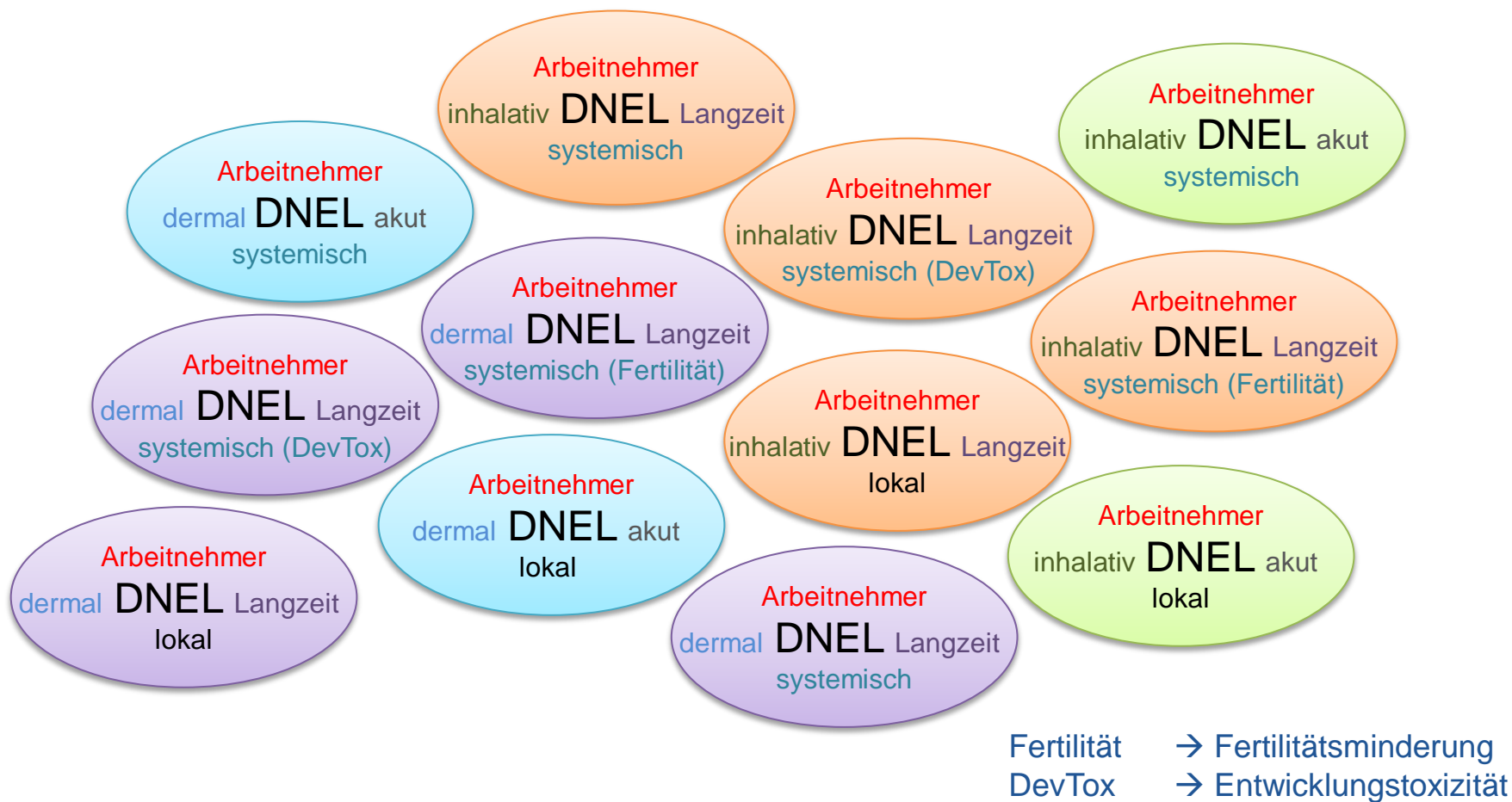
- **Die Arbeit beginnt bereits vor der eigentlichen DNEL-Ableitung**

Ein Stoff ↔ Viele mögliche DNELs
Viele Studien
Viele toxische Effekte

- **Die DNEL-Ableitung...**

...aus vielen kleinen Einzelschritten werden drei große Schritte

Ein Stoff – viele theoretisch mögliche DNELs



Ein Stoff – wenige praktisch relevante DNELs

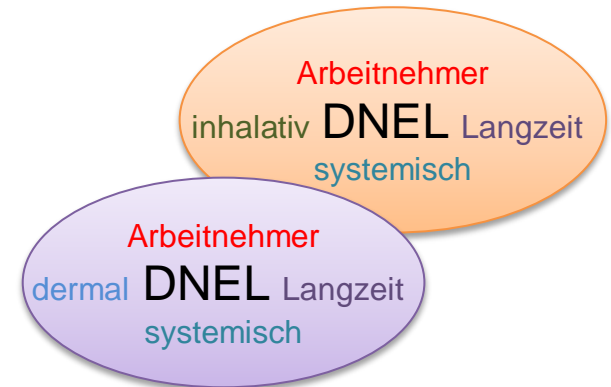
!! Exposition am Arbeitsplatz

→ **Welcher Expositionsweg** ist relevant?

z.B. inhalativ, dermal

→ **Welche Expositionsdauer** ist relevant?

z.B. (niedrige) Langzeitbelastung, (hohe) akute Belastung



Möglicher Startpunkt für die DNEL-Ableitung

- **Humandaten**

- Fehlen bei Mehrzahl der Registrierungen oder toxikologischen Endpunkte

- **Werden in der heutigen Veranstaltung nicht weiter betrachtet**

- **Tierexperimentelle Daten**

- Stellen Großteil der REACH-Standarddatenanforderungen dar

- **Im Fokus der heutigen Veranstaltung**

In-vivo-Standardprüfungen unter REACH

1	10	100	1000
Anhang VII	+ Anhang VIII	+ Anhang IX	+ Anhang X
Hautsensibilisierung			
Akute Toxizität (oral)	Akute Toxizität (inhalativ oder dermal)		
	Hautreizung		
	Augenreizung		
	Subakute Toxizität	Subchronische Toxizität	[ggf. chronische Toxizität]
	Reproduktionstoxizität (Screening)	Pränatale Entwicklungstoxizität (eine Tierart), [ggf. 2-Generationenstudie]	Pränatale Entwicklungstoxizität (zweite Tierart), 2-Generationenstudie
		[ggf. Genotoxizität]	[ggf. weitere Studien zur Genotoxizität]
			[ggf. Karzinogenität]

Ein Stoff – viele Studien

!! Qualität der verfügbaren Informationen bewerten (z. B.):

? Anwendung einer anerkannten Prüfmethode

? Klare Angaben zur Testsubstanz

? Vollständige Studienbeschreibung

? Umfassende Dokumentation der Testergebnisse

Ein Stoff – viele toxische Effekte (I)

Passt auf jeden Effekt ein DNEL?

Voraussetzungen für die DNEL-Ableitung

- ✓ Effekt beruht auf Schwellenwertmechanismus
- ✓ Toxikologische Daten zu mehreren Dosis-/Konzentrationsgruppen



Toxischer Effekt	Schwellenwert?	Mehrere Testgruppen?	DNEL möglich?
Chronisch	Ja	Ja	Ja
Reproduktionstoxisch (Fertilitätsmindernd, entwicklungstoxisch)	Ja	Ja	Ja

Grenzen der DNEL-Ableitung

Toxischer Effekt	Schwellenwert?	Mehrere Testgruppen?	DNEL möglich?
Mutagen	Nein	Ja	Nein
Karzinogen (infolge Mutagenität)	Nein	Ja	Nein
Reizend / Ätzend (Haut, Auge)	Ja	Im Regelfall nein	Im Regelfall nein

DNEL-Ableitung für akut toxische Effekte

Toxischer Effekt	Schwellenwert?	Mehrere Testgruppen?	DNEL möglich?
Akut	Ja	Ja	Ja, aber...

...Häufig keine Daten zu nicht letalen Effekten!

...DNEL-Ableitung ausgehend von letalen Effekten sehr unsicher!!!

BAuA-Vorgehensweise bei akut toxischen Effekten

- **Generell wird nur inhalativer akuter DNEL in Erwägung gezogen**
- **Voraussetzungen für DNEL-Ableitung:**
 - ✓ Inhalative Spitzenbelastung am Arbeitsplatz
 - ✓ Einstufungsrelevante akut toxische Effekte nach Inhalation
- **Fehlen Daten zu akuten nicht letalen Effekten:**

$$\begin{aligned} &\text{Inhalativer Langzeit-DNEL} * \text{Überschreitungsfaktor} \\ &= \\ &\text{Inhalativer akuter DNEL} \end{aligned}$$

DNEL-Ableitung für hautsensibilisierende Effekte

Toxischer Effekt	Schwellenwert?	Mehrere Testgruppen?	DNEL möglich?
Sensibilisierend (Haut)	Ja	Abhängig von Studie	Fallweise ja

- **Bühler-Test (Meerschweinchen):**

- **Meerschweinchen-Maximierungstest:**

} Keine DNEL-Ableitung möglich

- **Lokaler Lymphknoten-Assay (Maus):**

DNEL-Ableitung möglich

Möglichkeiten und Grenzen der DNEL-Ableitung

Toxischer Effekt	Schwellenwert?	Mehrere Testgruppen?	DNEL möglich?
Chronisch	Ja	Ja	Ja
Reproduktionstoxisch (Fertilitätsmindernd, entwicklungstoxisch)	Ja	Ja	Ja
Mutagen	Nein	Ja	Nein
Karzinogen (infolge Mutagenität)	Nein	Ja	Nein
Reizend / Ätzend (Haut, Auge)	Ja	Im Regelfall nein	Im Regelfall nein
Akut	Ja	Ja	Ja, aber...
Sensibilisierend (Haut)	Ja	Abhängig von Studie	Fallweise ja

Ein Stoff – viele toxische Effekte (II)

!! Bestimmte Effekte auch in „untypischen“ Studien möglich

z. B. reproduktionstoxischer Effekt in 90-Tage-Studie

!! Niedrigster Startpunkt nicht automatisch niedrigster DNEL

Einflussparameter (Beispiele):

- Versuchstierart
- Studienlänge
- Prüfmethode
- Typ des Effekts

→ Ggf. zunächst mehrere DNELs ableiten

Und jetzt...

...geht's endlich zur DNEL-Ableitung!

Die DNEL-Ableitung – viele kleine Einzelschritte...

START: Tierexperimentelle Daten



- **Relevanter Startpunkt**
- **Pfad-zu-Pfad-Umrechnung**
(Pfad-spezifische Absorptionsraten, Tagesdosis ↔ Konzentration)
- **Tägliche/wöchentliche Expositionsbedingungen**
- **Atemvolumina** (Ruhe vs. leichte Aktivität)
- **Absorptionsraten** (Tier vs. Mensch)
- **Variabilität zwischen Tier und Mensch**
- **Variabilität zwischen Arbeitnehmern**
- **Zeit-Extrapolation**
- **Dosis-Wirkungsbeziehung**
- **Qualität der gesamten Datenbasis**

ZIEL: Arbeitnehmer-DNEL

...aus denen drei große Schritte werden

START: Tierexperimentelle Daten



1) Auswahl des Startpunkts

(relevanter Effekt aus relevanter Studie)

2) Anpassung des Startpunkts

(Pfad-zu-Pfad-Umrechnung, tägliche/wöchentliche Expositionsdauer, Atemvolumina, Absorptionsraten)

3) Anwendung der Extrapolationsfaktoren

(Variabilität zwischen Tier und Mensch, Variabilität zwischen Arbeitnehmern, Zeit-Extrapolation, Dosis-Wirkungsbeziehung, Qualität der gesamten Datenbasis)

ZIEL: Arbeitnehmer-DNEL

Zusammenfassung

- !! Vor der DNEL-Ableitung aus Expositionssicht klären, welche DNELs überhaupt von praktischer Relevanz sind.**
- !! Nicht auf jeden Effekt passt ein DNEL.**
- !! Für die DNEL-Ableitung (möglichst) nur gut dokumentierte Studien wählen.**
- !! Bei der DNEL-Ableitung komplette Datenbasis eines Stoffes im Auge behalten.**
- !! Hinter den drei Schritten der DNEL-Ableitung stecken viele kleine Einzelschritte.**

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!